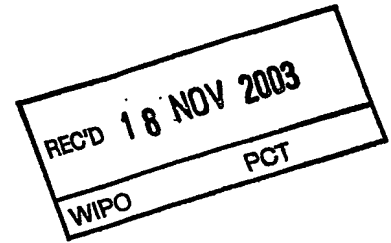


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 50 113.0

Anmeldetag: 28. Oktober 2002

Anmelder/Inhaber: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen/DE

Bezeichnung: Heteroaryloxy-substituierte Phenylaminopyrimidine

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

Heteroaryloxy-substituierte Phenylaminopyrimidine

Die Erfindung betrifft heteroaryloxy-substituierte Phenylaminopyrimidine, ein
5 Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren., insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.

Ein Anstieg der intrazellulären Calcium-Konzentration ist ein Hauptauslöser für die
10 Kontraktion der Gefäßmuskulatur (Somlyo, A.P. und Himpens, B. *FASEB J.* 1989, 3, 2266-2276). Dies geschieht in erster Linie durch Agonisten wie z.B. Phenylephrin oder Thromboxan A₂, die nach Stimulierung der Phosphatidylinositolkaskade die Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum bewirken. Die Erhöhung des intrazellulären Calciums aktiviert die MLC-Kinase (Myosin-Leichte-
15 Ketten-Kinase), die die MLC-Untereinheiten des Myosinmoleküls phosphoryliert (Kamm, K.H. und Stull, J.T., *Annu. Rev. Pharmacol.Toxicol.* 1985, 25, 593-603). MLC-Phosphorylierung induziert die Glattmuskelkontraktion, MLC-Dephosphorylierung nach einer Reduktion der intrazellulären Calciumkonzentration resultiert in der Relaxation des Gefäßes.

20 Neben der Calcium-abhängigen MLC-Phosphorylierung existiert noch ein weiterer zentraler aber Calcium-unabhängiger Regulationsmechanismus des Gefäßtonus. Hierbei handelt es sich um den Rho/Rho-Kinase-Signalweg (Noda, M. et al., *FEBS Lett.* 1995, 367, 246-250; Uehata, M. et al., *Nature* 1997, 389, 990-994; Fukata, Y. et al., *Trends in Pharmacological Sciences* 2001, 22, 32-39). Binden Agonisten wie
25 z.B. Phenylephrin oder Thromboxan A₂ an ihre Rezeptoren, so führt dies zur Aktivierung der kleinen G-Proteine Rho, die dann mit der Rho-Kinase interagieren und diese aktivieren. Die aktivierte Rho-Kinase inhibiert die Myosin-Phosphatase, nachdem sie eine Untereinheit des Enzyms phosphoryliert hat. Gleichzeitig
30 phosphoryliert Rho-Kinase MLC an der Stelle, die auch von der MLC-Kinase phosphoryliert wird. Eine Hemmung der Myosin-Phosphatase sowie der Phos-

phorylierung von MLC induziert die Kontraktion der Gefäßmuskulatur. Im Gegensatz dazu führt eine Hemmung der Rho-Kinase zu einer Gefäßrelaxation. Inhibitoren der Rho-Kinase bewirken daher eine Senkung des Blutdruckes und eine Steigerung des koronaren Blutflusses.

5

Darüber hinaus führen Inhibitoren der Rho-Kinase zu einer Hemmung des Wachstums von Tumorzellen und Metastasen (Itoh et al. *Nat. Med.* 1999, 5, 221; Somlyo et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 269, 652) und inhibieren die Angiogenese (Uchida et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 269, 633; Gingras et al. *Biochem. J.* 2000, 348 Bd. 2, 273).

10

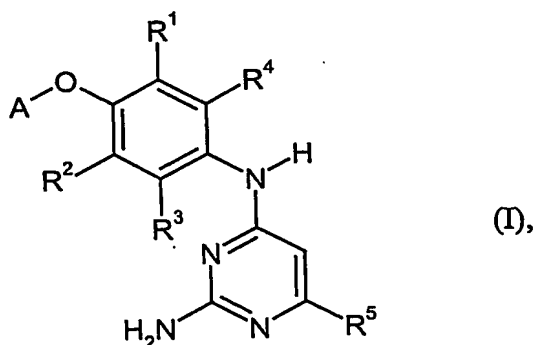
Strukturell ähnliche Verbindungen sind in anderen Indikationen bzw. für andere Wirkmechanismen bekannt. So beschreiben beispielsweise US 3 478 030 und US 3 432 493 substituierte Aminopyrimidine, die den koronaren Blutfluss steigern können, dabei aber als Carboanhydrase-Inhibitoren wirken (J. Chem. Inf. Comp. Sciences 2002, 42, 94-102). Andere Pyrimidin-Derivate sind als Anti-Krebs- und Anti-HIV-Mittel (Debi, M.; Indian J. Exp. Biol. 1997, 35, 1208-1213) oder als cdk2-Inhibitoren (WO-A 01/64654) beschrieben.

15

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Erkrankungen, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.

20

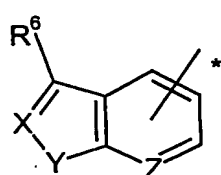
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)



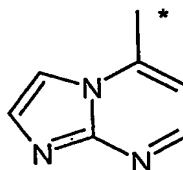
25

worin

A einen Rest



oder



bedeutet

5

worin

X für N oder C-H steht,

Y für N-R⁷, O oder S steht,

10

worin

R⁷ für Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht,

15

wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Fluor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino oder Morpholinyl substituiert sein können,

20

Z für N oder C-H steht,

R⁶ für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylamino oder W-R⁷ steht,

25

worin

W für NH, O oder eine Bindung steht,

R^7 die oben angegebene Bedeutung hat

und

5 * für die Anknüpfstelle an den phenolischen Sauerstoff steht,

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder Cyano bedeuten,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

10

R^5 einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl,

15

(C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl,

wobei Alkyl, Alkoxy und Cycloalkyl ihrerseits durch Hydroxy, (C_1 - C_6)-
Alkoxy, (C_6 - C_{10})-Aryl oder NR^8R^9 substituiert sein können,

20

worin

R^8 und R^9 unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Alkyl
oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl stehen oder

25

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden
sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein
weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der
durch (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkanoyl oder (C_1 - C_6)-Alkoxy-
carbonyl substituiert sein kann,

30

(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryloxy,

5 wobei Aryl, Aryloxy, Heteroaryl und Heteroaryloxy ihrerseits durch Halogen, Nitro, Carboxyl, Amino, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamino oder (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino substituiert sein können,

10 und NR¹⁰R¹¹,

worin

15 R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl stehen,

20 wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder NR⁸R⁹ substituiert sein können

worin R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung haben

und

25 Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Fluor, Chlor, Amino, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl (C₁-C₆)-Alkylamino oder (C₁-C₆)-Alkanoylamino substituiert sein können,

30 oder

5 R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der durch Fluor, Carboxyl, 1,1-Dioxyethylen, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit einem oder zwei Heteroatomen N und/oder O, das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkoxy, durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl oder $NR^{12}R^{13}$ substituiert ist,

10 worin

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkanoyl bedeuten

15 oder

20 R^{12} und R^{13} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

oder

25 R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 7- bis 12-gliedrigen bicyclischen Heterocyclus bilden, der anneliert oder spirocyclisch ist und ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N und/oder O im Ring aufweisen kann und der durch Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-

30

Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl oder Benzyl substituiert sein kann,

5 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung be-
trifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen.
10 Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

15 Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze
20 von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumar-
säure, Maleinsäure und Benzoesäure.

25 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie
30 beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclo-hexylamin,

Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydro-
abiethylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

5 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen
bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit
Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der
Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders
spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkanoyl, Alkylamino, Alkoxy-
carbonyl, Alkoxycarbonylamino und Alkanoylamino stehen für einen linearen oder
verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders
15 bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl,
n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy,
Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

20

Alkanoyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetyl und Propanoyl:

Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig
voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für
25 Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-
Pentylamino, n-Hexylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-
methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino, N-t-Butyl-
N-methylamino, N-Ethyl-N-n-pentylamino und N-n-Hexyl-N-methylamino.

Alkoxy-carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, n-Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, tert.-Butoxy-carbonyl, n-Pentoxy-carbonyl und n-Hexoxy-carbonyl.

- 5 Alkoxy-carbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy-carbonylamino, Ethoxy-carbonylamino, n-Propoxy-carbonylamino, Isopropoxy-carbonylamino, tert.-Butoxy-carbonylamino, n-Pentoxy-carbonylamino und n-Hexoxy-carbonylamino.

- 10 Alkanoylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetylamino und Ethyl-carbonylamino.

Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

- 15 Aryl per se und in Aryloxy steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

- 20 Aryloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Phenyloxy und Naphthyloxy.

- 25 Heteroaryl per se und in Heteroaryloxy steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

- 30 Heteroaryloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Pyridyloxy, Pyrimidyloxy, Indolyloxy, Indazolyloxy.

Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 8, vorzugsweise 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- oder 6-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

10

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

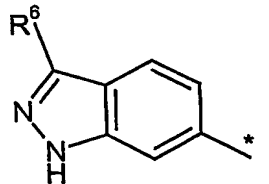
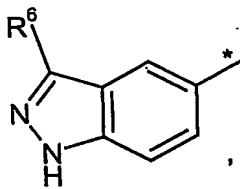
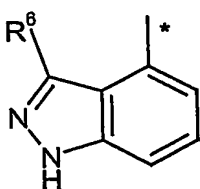
15

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

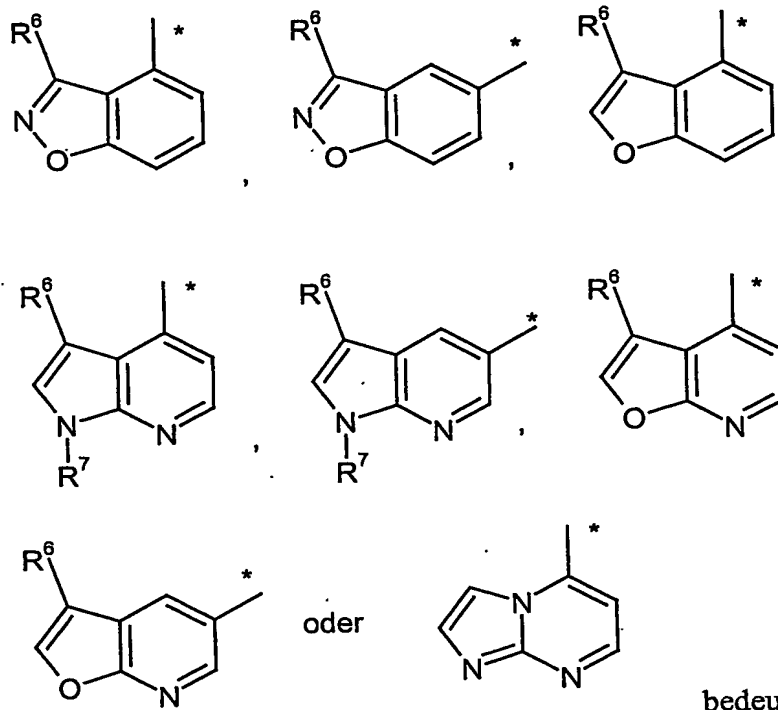
20

worin

A einen Rest



25



bedeutet,

5

worin

R^6 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy, Fluor, Chlor oder $NH-R^7$ steht,

10

R^7 für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, das durch Fluor, Hydroxy, Methoxy, (C_1-C_4) -Alkylamino oder Morpholinyl substituiert sein kann, steht

und

15

* für die Anknüpfstelle an den phenolischen Sauerstoff steht,

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

20

R^3 und R^4 Wasserstoff bedeuten,

R⁵ einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

Hydroxy, Chlor, Trifluormethyl,

5 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl,

wobei Alkyl, Alkoxy und Cycloalkyl ihrerseits durch NR⁸R⁹ substituiert sein können,

10 worin

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen oder

15 R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperazin- oder N-Methylpiperazinring bilden,

20 (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryloxy,

wobei Aryl, Aryloxy, Heteroaryl und Heteroaryloxy ihrerseits durch Fluor, Chlor, Nitro, Carboxyl, Amino, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, 25 (C₁-C₄)-Alkanoylamino oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino substituiert sein können,

und NR¹⁰R¹¹,

30 worin

R^{10} und R^{11} unabhängig von einander für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_6-C_{10}) -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl stehen,

5 wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkoxy, (C_6-C_{10}) -Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder NR^8R^9 substituiert sein können

worin R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben

10

und

15

Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Fluor, Chlor, Amino, Trifluormethyl, (C_1-C_6) -Alkyl (C_1-C_6) -Alkyl-amino oder (C_1-C_6) -Alkanoylamino substituiert sein können,

oder

20

R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der durch Fluor, Carboxyl, 1,1-Dioxyethylen, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit einem oder zwei Heteroatomen N und/oder O, das seinerseits durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann, (C_1-C_4) -Alkoxy, durch Hydroxy oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiertes (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkanoyl oder $NR^{12}R^{13}$ substituiert ist,

25

worin

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl oder (C_1-C_4) -Alkanoyl bedeuten

5

oder

10

R^{12} und R^{13} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkanoyl oder (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

oder

15

R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 7- bis 12-gliedrigen bicyclischen Heterocyclus bilden, der anneliert oder spirocyclisch ist und ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N und/oder O im Ring aufweisen kann und der durch Fluor, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkanoyl oder Benzyl substituiert sein kann,

20

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

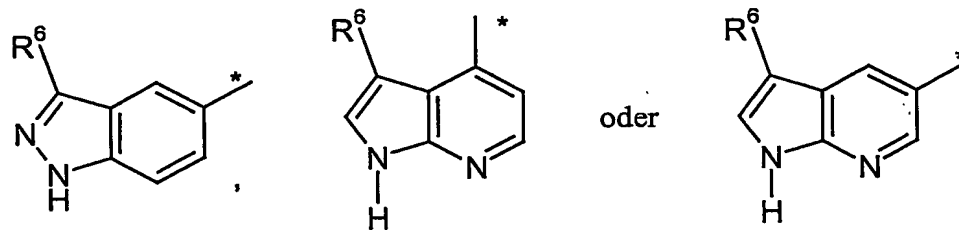
25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

A einen Rest

30



bedeutet,

worin

5

R^6 für Wasserstoff oder Amino steht

und

10

* für die Anknüpfstelle an den phenolischen Sauerstoff steht,

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

R^3 und R^4 Wasserstoff bedeuten,

15

R^5 einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

(C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_4)-Alkoxyl,

20

wobei Alkyl und Alkoxy ihrerseits durch Amino oder Morpholinyl substituiert sein können,

Phenyl, Phenoxy, Pyridyl, Pyridyloxy,

25

wobei Phenyl, Phenoxy, Pyridyl und Pyridyloxy ihrerseits durch Fluor, Chlor, Amino, Methyl oder $NH-CO-CH_3$ substituiert sein können,

und $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

worin

5

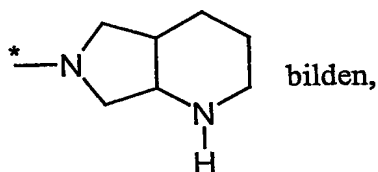
R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 2-Aminocyclohexyl, Pyridyl oder Aminopyridyl stehen

10

oder

R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperazin-, N-Methylpiperazin- oder N-Isopropylpiperazinring oder einen Rest

15



wobei * für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

20

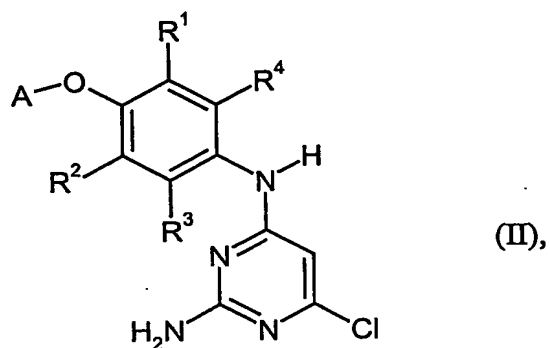
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

25

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, dass man entweder

[A] Verbindungen der Formel (II)

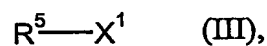


worin

5

A, R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (III)



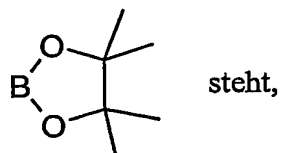
10

worin

R⁵ die oben angegebene Bedeutung aufweist und

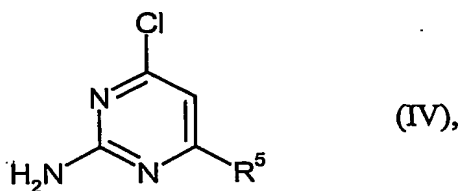
15

X¹ für Wasserstoff, B(OH)₂ oder einen Boronsäureester wie



oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)

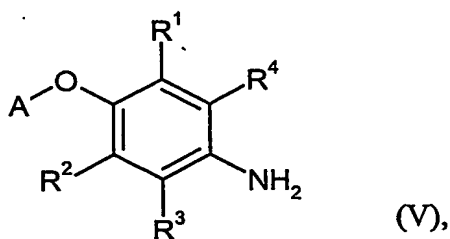


worin

5

R^5 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

mit Verbindungen der Formel (V)



10

worin

A, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

15

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt.

20

Im Verfahrensschritt [A] für den Fall, dass X^1 für Wasserstoff steht, erfolgt die Umsetzung, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, entweder in inerten Lösungsmitteln bei Normaldruck in einem Temperaturbereich von 20°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel oder bei erhöhtem Druck im Autoklaven bei Temperaturen oberhalb des Siedepunktes des Lösungsmittels bis 250°C oder alternativ in Substanz in der Schmelze.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol oder 2-Ethylhexanol, *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder *N*-Methylpyrrolidon, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder andere Lösungsmittel wie Acetonitril oder Pyridin.
5 Bevorzugt sind Ethanol, Butanol, 2-Ethylhexanol, *N*-Methylpyrrolidon oder Dimethylformamid.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kalium-*tert.*-butanolat, oder Alkalicarbonate wie
10 Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Diisopropylethylamin oder Triethylamin.

Im Verfahrensschritt [A] für den Fall, dass X^1 für $B(OH)_2$ oder für eine äquivalente
15 Gruppe wie beispielsweise einen Boronsäureester steht, erfolgt die Umsetzung zu Verbindungen der Formel (I) im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators in Gegenwart einer Base bevorzugt in einem Temperaturbereich von 70°C bis 150°C bei Normaldruck.

20 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, Nitroaromaten wie Nitrobenzol, gegebenenfalls *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder cyclische Lactame wie *N*-Methylpyrrolidon. Die Lösungsmittel finden gegebenenfalls unter Zusatz von Ethanol Verwendung. Bevorzugte Lösungsmittel sind
25 Dimethylformamid, 1,2-Dimethoxyethan und Toluol/Ethanol.

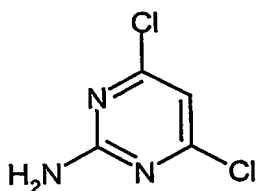
Als Übergangsmetallkatalysatoren werden bevorzugt Palladium(0)- oder Palladium-
(II)-verbindungen, insbesondere Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium(II)-
30 chlorid, Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium oder Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) verwendet.

Als Basen werden Natrium- oder Kalium-tert.-butylat, oder Alkalihydroxide oder -salze wie Kaliumacetat, Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, gegebenenfalls in Form ihrer wässrigen Lösungen, bevorzugt.

Im Verfahrensschritt [B] erfolgt die Umsetzung zu Verbindungen der Formel (I) in wässriger salzsaurer Lösung, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 70°C bis 110°C bei Normaldruck.

10

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II) aus Verfahrensschritt [A] setzt man Verbindungen der Formel (V) mit der Verbindung der Formel (VI)



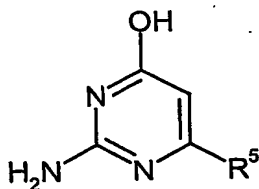
(VI)

15

unter Reaktionsbedingungen, wie für den Verfahrensschritt [B] beschrieben, um.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) aus Verfahrensschritt [B] setzt man Verbindungen der Formel (VII)

20



(VII),

worin

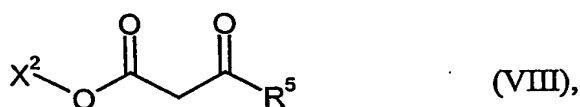
R^5 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

25

in Phosphorylchlorid unter Zugabe von 0,01 bis einem Äquivalent Dimethylformamid oder N,N-Dimethylanilin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels bei Normaldruck um:

- 5 In einer anderen Verfahrensvariante setzt man zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) Verbindungen der Formel (VI) mit Verbindungen der Formel (III) unter Reaktionsbedingungen, wie für den Verfahrensschritt [A] beschrieben, um.

10 Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (VII) setzt man Verbindungen der Formel (VIII)



worin

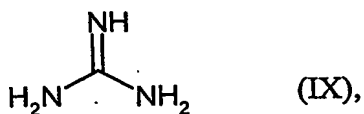
15

R^5 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

X^2 für Alkyl, bevorzugt für Methyl oder Ethyl, steht,

20

mit der Verbindung der Formel (IX)



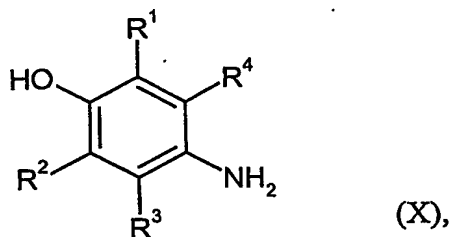
oder deren Salzen, vorzugsweise deren Carbonat, um.

25

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (VIII) und (IX) erfolgt zunächst mit konzentrierter Salzsäure in Ethanol, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, und anschließend mit

wässriger Natronlauge, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

5 Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (V) aus Verfahrensschritt [B] setzt man entweder Verbindungen der Formel (X)



worin

10 R^1, R^2, R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel (XI)



15 worin

A die oben angegebene Bedeutung aufweist und

X^3 für Halogen, bevorzugt Fluor oder Chlor steht,

20

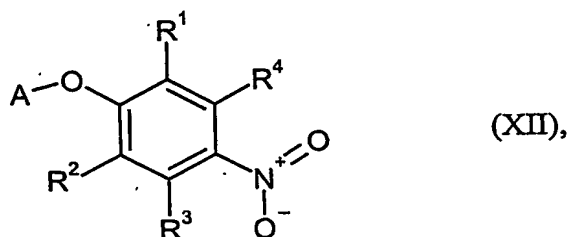
um.

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Substanz in Gegenwart von Kaliumhydroxid als Base in der Schmelze bei einer Temperatur von 200°C bis 280°C oder in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon oder Nitrobenzol in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Kalium-

25

hydroxid, Kalium-tert.-butylat oder Natriumhydrid bei einer Temperatur von 150°C bis 280°C.

5 Alternativ können Verbindungen der Formel (V) hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel (XII),



worin

10 A, R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Reduktionsmitteln umgesetzt werden.

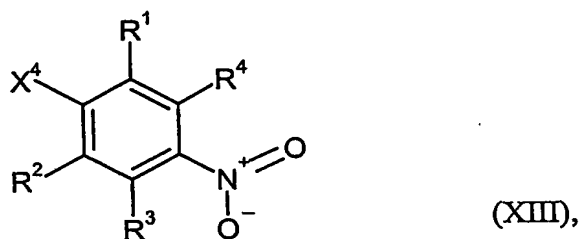
15 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar.

20 Reduktionsmittel sind beispielsweise Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff, Platinoxid auf Aktivkohle und Wasserstoff, Zinndichlorid oder Titantrichlorid, bevorzugt ist Palladium auf Aktivkohle und Wasserstoff in Gegenwart von Hydrazinhydrat oder Platinoxid auf Aktivkohle und Wasserstoff.

25 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol, tert.-Butanol oder 2-Ethylhexanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere

Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel sind bevorzugt Ethanol, n-Butanol oder 2-Ethylhexanol.

5 Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (XII) setzt man Verbindungen der Formel (XIII),



worin

10 R^1, R^2, R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen und

X^4 für Halogen, bevorzugt Fluor oder Chlor, steht,

mit Verbindungen der Formel (XIV)

15



worin

20

A die oben angegebene Bedeutung aufweist,

um.

25 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

5 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder Acetonitril, bevorzugt Acetonitril, Dimethylformamid oder 1,2-Dimethoxyethan.

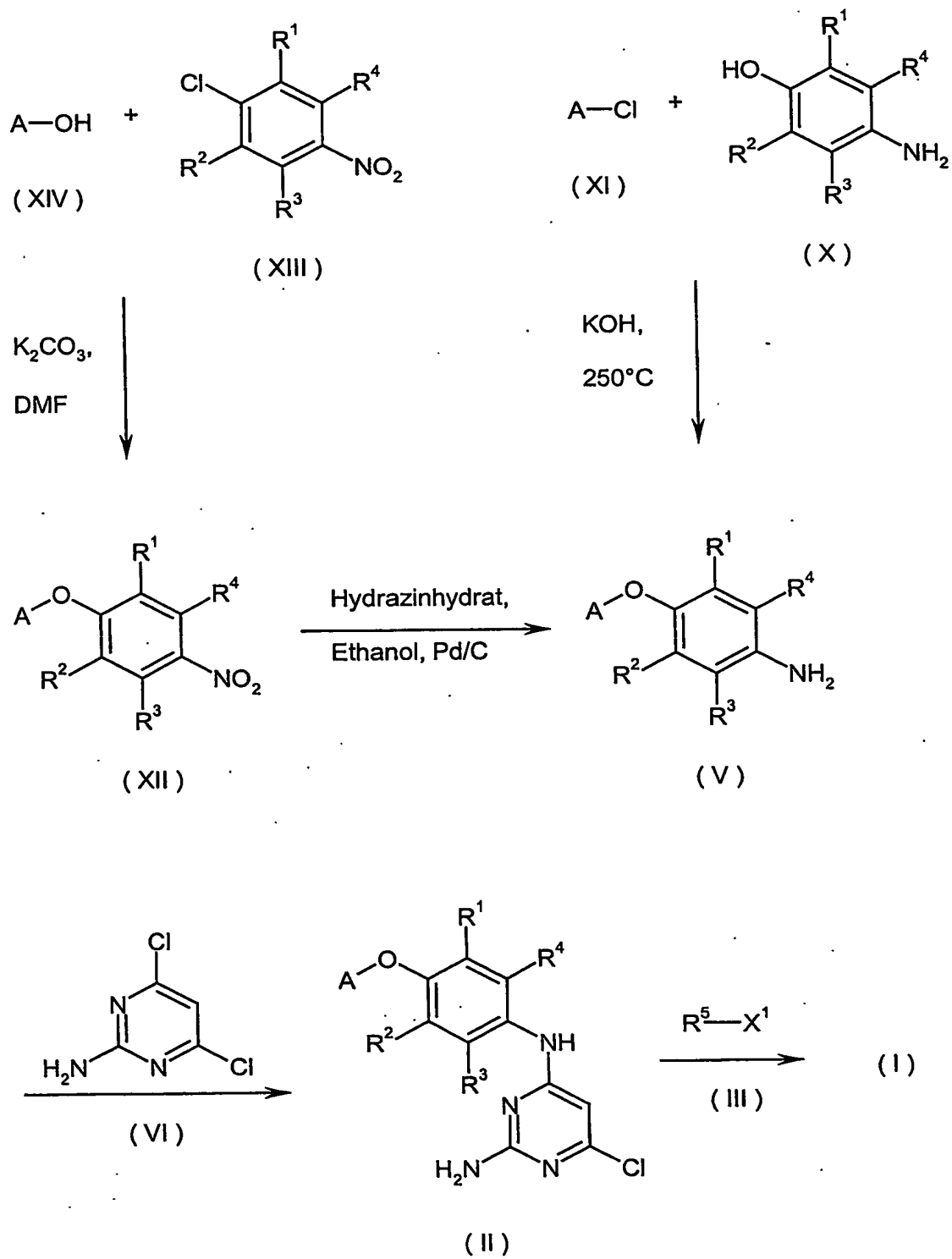
10 Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithiumbis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, bevorzugt Kalium-tert.-butylat, Cäsiumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat.

15 Die Verbindungen der Formel (III), (VI), (VIII), (IX), (X), (XI), (XIII) und (XIV) sind dem Fachmann an sich bekannt oder lassen sich nach üblichen literaturbekannten Verfahren herstellen.

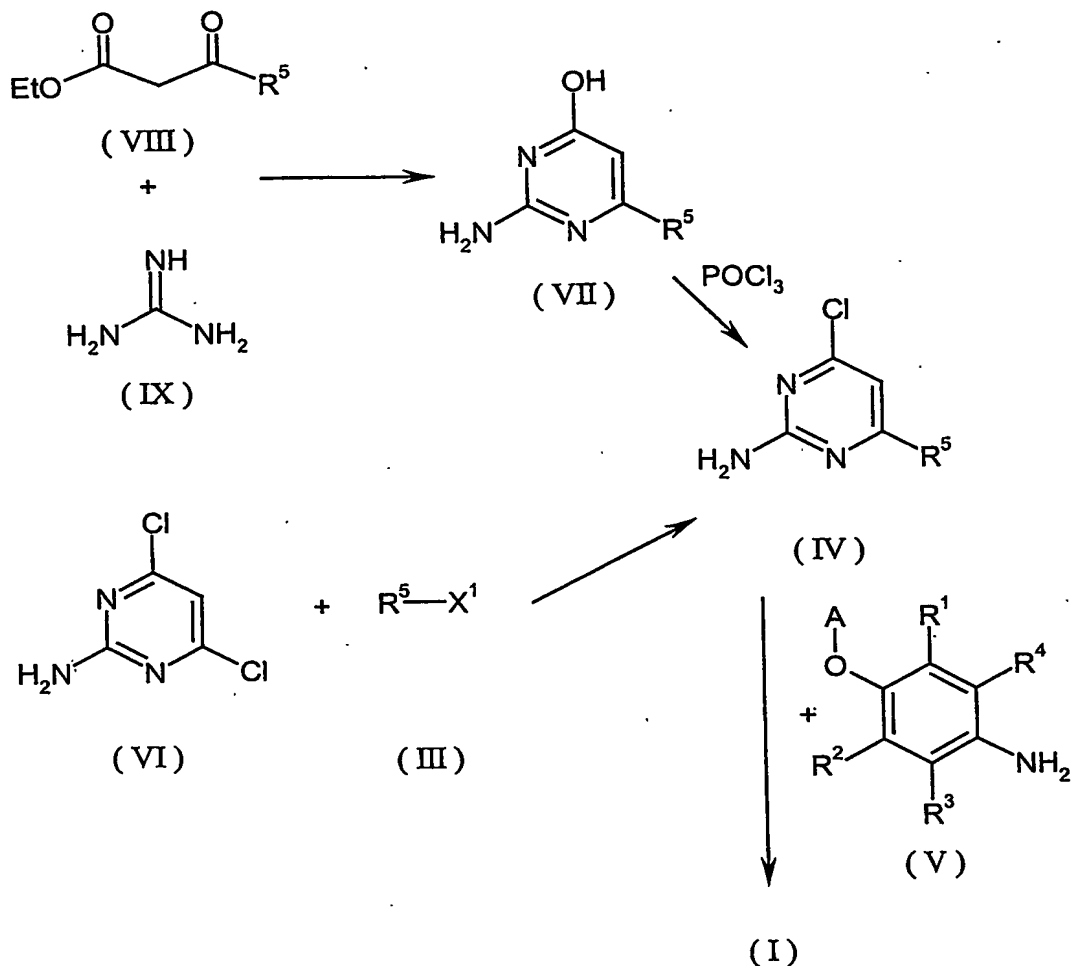
20 Die Verbindungen der Formel (I) lassen sich beispielsweise durch Umsetzung mit Oxidationsmitteln weiter derivatisieren.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch folgende Syntheschemata verdeutlicht werden.

[A]



[B]



Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

5

Die pharmazeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) lässt sich durch ihre Wirkung als Rho-Kinase-Inhibitoren erklären.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen

eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prävention von Erkrankungen, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.

5 Die Verbindungen der Formel (I) sind geeignet für die Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorischen und ischämischen
10 Attacken, peripheren Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie beispielsweise nach Thrombolysetherapien, percutanen transluminalen Angioplastien (PTA), percutanen transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektiler Dysfunktion, weiblicher sexueller Dysfunktion, Osteoporose, Gastroparese
15 und Inkontinenz sowie zur Behandlung von Krebs durch Inhibierung des Wachstums von Tumorzellen, Metastasen und der Angiogenese.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung
20 der zuvor genannten Krankheitsbilder.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Verbindungen der Formel (I).

25 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch, als Stents oder als Implantat.

5

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

10

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzügen versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

15

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

20

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

25

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe

30

5 (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

10 Im Allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den erfindungsgemäßen Wirkstoff in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 700, vorzugsweise 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den erfindungsgemäßen Wirkstoff vorzugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 80, insbesondere 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

15 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

25 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprocente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. BeispieleAbkürzungen:

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium-Diisopropylamid
MPLC	Mitteldruck-, Mittelleistungsflüssigchromatographie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
proz.	prozentig
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R_f	Retentionsindex (bei DC)
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

HPLC-, LCMS- und GCMS-Methoden:

Methode 1 (LC/MS)

- 5 Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 4.0 min 10%A → 6.0 min 10%A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

10 **Methode 2 (LC/MS)**

- Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure ; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm
- 15

Methode 3 (HPLC)

- Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000,AS3000,UV3000HR; Säule: Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent C: Wasser, Eluent B: Wasser + 0.3 g 35 %ige HCl, Eluent A: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 2 % A → 2.5 min 95 % A → 5 min 95 % A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.
- 20

Methode 4 (LC/MS)

- Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10 % A → 4.0 min 90 % A → 6.0min 90 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.
- 25

Methode 5 (LC/MS)

- 30 Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: UPTISPHERE HDO, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige

Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm

5 **Methode 6 (LC/MS)**

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Uptisphere C 18, 50 mm x 2.0 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5%B → 2.0 min 40%B → 4.5 min 90%B → 5.5 min 90%B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

10

Methode 7 (HPLC)

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2-mm, 3.5 µm; Eluent: A=5ml HClO₄/l H₂O, B=ACN; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B; Fluß: 0.75 ml/min, Temp.:30 Grad C, Detektion UV 210 nm

15

Methode 8

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5%B → 2.0 min 40%B → 4.5 min 90%B → 5.5 min 90%B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

20

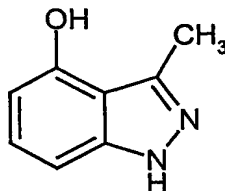
25 **Methode 9**

Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100 ; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.

30

AusgangsverbindungenBeispiel I

3-Methyl-1H-indazol-4-ol



5

10

15

20

25

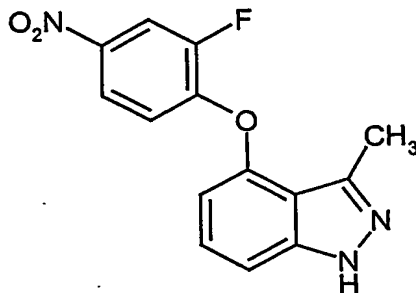
800 mg (5.26 mmol) 2,6-Dihydroxyacetophenon werden mit 526 mg (10.5 mmol) Hydrazinhydrat und 1 ml Eisessig versetzt. Nach 15-minütigem Rühren bei 110°C wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Zugabe von 6 ml Polyphosphorsäure wird 20 min auf 120°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 0.8 g (7.89 mmol) Essigsäureanhydrid zugetropft. Man erhitzt nochmals für 20 min auf 120°C. Anschließend wird die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung auf Eis gegossen. Man neutralisiert mit 1N Natriumhydroxid-Lösung und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt. Zum Eluieren wird ein Gemisch aus Cyclohexan und Ethylacetat (1:1) verwendet.

Ausbeute: 429 mg (55 %)

LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.8$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 149$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 2.54$ (s, 3H), 6.31 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 9.84 (s, 1H), 12.3 (s, 1H) ppm.

Beispiel II**4-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-3-methyl-1H-indazol**

5

100 mg (0.63 mmol) 3,4-Difluornitrobenzol werden mit 93.1 mg (0.63 mmol) 3-Methyl-1H-indazol-4-ol (aus Beispiel I) und 95.6 mg (0.69 mmol) Kaliumcarbonat in 5 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert und fünf Stunden bei 50°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und 2x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt. Zum Eluieren wird ein Gemisch aus Cyclohexan und Ethylacetat (1:1) verwendet.

Ausbeute: 93 mg (51.5 %)

15

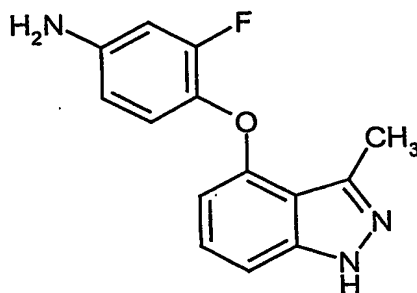
LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.7$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 288$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 2.36$ (s, 3H), 6.73 (dd, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.37 (dd, 1H), 13.06 (s, 1H) ppm.

Beispiel III

3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-indazol-4-yl)oxy]phenylamin



5

75 mg (0.26 mmol) 4-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-3-methyl-1H-indazol (aus Beispiel II) werden in 3 ml Ethanol gelöst und mit 261.4 mg (5.22 mmol) Hydrazinhydrat sowie mit 10 mg 10 %iger Palladiumkohle versetzt. Man erhitzt zwei Stunden auf 80°C. Anschließend wird über Kieselgur filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt.

10

Ausbeute: 65 mg (96.8 %)

LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.23$

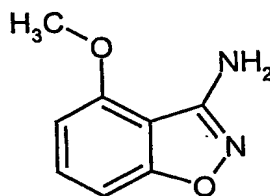
MS (ESI pos.): $m/z = 258 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 2.61$ (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.06 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.08 (m, 2H), 12.63 (s, 1H) ppm.

15

Beispiel IV

4-Methoxy-1,2-benzisoxazol-3-amin



20

709.5 mg (9.45 mmol) Acetohydroxamsäure werden in 8 ml wasserfreiem Dimethylformamid vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 1.06 g (9.45 mmol) Kalium-*tert*-

butylat versetzt. Nach 40-minütigem Rühren wird 1 g (6.62 mmol) 2-Fluor-6-methoxybenzonitril zugesetzt. Man erwärmt 16 Stunden auf 60°C. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 20 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt. Die dabei ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

5 Ausbeute: 358 mg (23 %)

LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.59$ min.

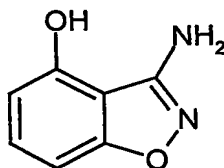
MS (ESI pos.): $m/z = 165$ (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 3.91$ (s, 3H), 5.91 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.43 (t, 1H) ppm.

10

Beispiel V

3-Amino-1,2-benzisoxazol-4-ol



15

250 mg (1.52 mmol) 4-Methoxy-1,2-benzisoxazol-3-amin (aus Beispiel IV) werden in 5 ml absolutem Methylenchlorid gelöst und unter Argon mit 7.6 ml (7.6 mmol) 1M-Bortribromid-Lösung in Methylenchlorid versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und hydrolysiert dann vorsichtig mit Wasser. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

20

Ausbeute: 195 mg (85.3 %)

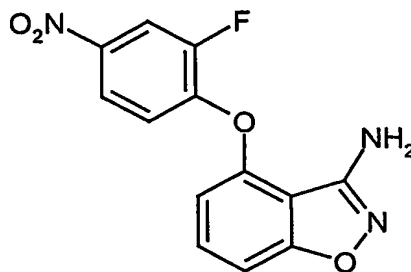
LC-MS (Methode 6): $R_t = 1.78$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 151$ (M+H)⁺

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 5.90$ (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.42 (t, 1H) ppm.

Beispiel VI

4-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-1,2-benzisoxazol-3-amin



5

94.37 mg (0.63 mmol) 3-Amino-1,2-benzisoxazol-4-ol (aus Beispiel V) werden mit 100 mg (0.63 mmol) 3,4-Difluornitrobenzol und 95.56 mg (0.69 mmol) Kaliumcarbonat in 3 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Das Produkt wird am Hochvakuum getrocknet.

10

Ausbeute: 151 mg (83.1 %)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.5$ min.MS (ESI pos.): $m/z = 290$ ($M+H$)⁺

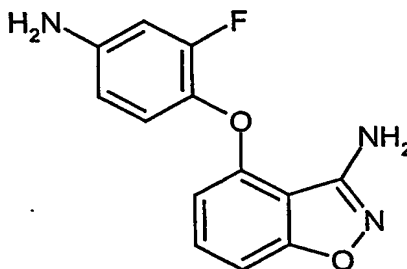
15

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 6.15$ (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.39 (dd, 1H) ppm.

Beispiel VII

4-(4-Amino-2-fluorophenoxy)-1,2-benzisoxazol-3-amin

20



120 mg (0.41 mmol) 4-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-1,2-benzisoxazol-3-amin (aus Beispiel VI) werden mit 468 mg (2.07 mmol) Zinn (II) chlorid-Dihydrat in 8 ml Ethylacetat gelöst und 4 Stunden auf 70°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 9 eingestellt, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Die Suspension wird mit 5 g Kieselgur versetzt und filtriert. Das Filtrat wird mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt erhalten.

Ausbeute: 102 mg (94.8 %)

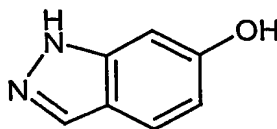
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.95$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 260$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 5.40$ (s, 2H), 6.03 (s, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.46 (dd, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.34 (t, 1H) ppm.

Beispiel VIII

1H-Indazol-6-ol



8.00 g (60.1 mmol) 6-Aminoindazol werden mit verdünnter Schwefelsäure (8 ml konzentrierte Schwefelsäure in 52.8 ml H₂O) versetzt und auf 0°C gekühlt. Dazu tropft man langsam eine wässrige Natriumnitrit-Lösung (4.48 g Natriumnitrit in 12.8 Wasser). Die Mischung wird 1 Stunde bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 5.60 g (90.6 mmol) Borsäure und weiteren 8 ml verdünnter Schwefelsäure wird 15 min unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt und mit 25%iger Ammoniak-Lösung neutralisiert. Der hierbei ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und in Wasser aufgekocht. Es wird heiß filtriert. Das Filtrat wird mehrmals mit

Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 5.15 g (58 %)

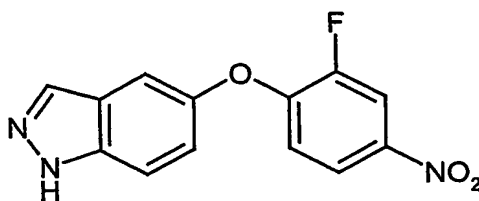
LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.25$ min.

5 MS (ESI pos.): $m/z = 134$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 6.62$ (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 12.58 (s, 1H) ppm .

Beispiel IX

10 5-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-1H-indazol



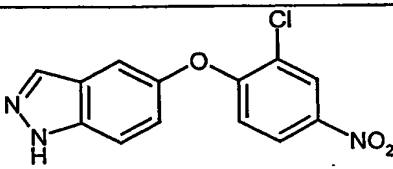
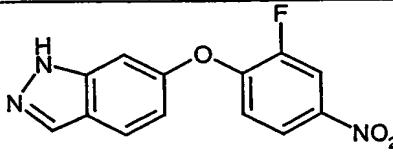
15 5.00 g (37.3 mmol) 5-Hydroxyindazol werden in 40 ml wasserfreiem DMF gelöst. Dazu gibt man 5.93 g (37.3 mmol) 3,4-Difluornitrobenzol und 5.15 g (37.3 mmol) Kaliumcarbonat und lässt über Nacht bei 40°C rühren. Zur Aufarbeitung saugt man über Kieselgur ab, verdünnt mit Wasser und extrahiert dreimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird zweimal über Kieselgel mit Cyclohexan/ Ethylacetat 20 3:1 → 1:1 → 1:2 chromatographiert und anschließend mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 4.02 g (39 %)

MS (ESI pos.): $m/z = 274$ ($M+H$)⁺

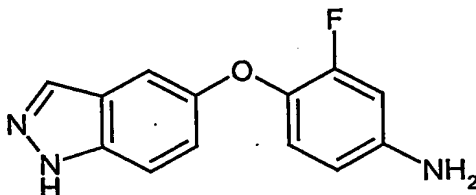
25 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 6.98$ (t, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.58 – 7.69 (m, 2H), 7.95 - 8.12 (m, 2H), 8.33 (dd, 1H), 13.20 – 13.36, br. s, 1H) ppm.

In analoger Weise werden hergestellt:

Bsp.-Nr.	Struktur	MS (ESI pos.)	HPLC
X		$m/z = 290 (M+H)^+$	Methode 7: $R_t = 4.56 \text{ min}$
XI		$m/z = 274 (M+H)^+$	Methode 7: $R_t = 4.40 \text{ min}$

5 Beispiel XII

5-(4-Amino-2-fluorophenoxy)-1H-indazol



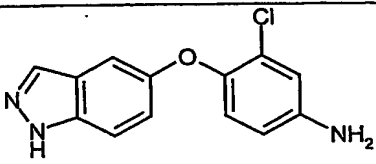
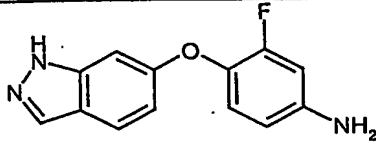
- 10 1.96 g (7.17 mmol) 5-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-1H-indazol (aus Beispiel IX) werden in 50 ml Ethanol gelöst. Dazu gibt man 0.16 g (0.71 mmol) Platin(IV)oxid und hydriert bei Raumtemperatur 2 Stunden unter Atmosphärendruck. Zur Aufarbeitung wird über Kieselgur abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 1.66 g (95 %)

- 15 MS (ESI pos.): $m/z = 244 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 5.26$ (s, 2H), 6.39 (dd, 1H), 6.49 (dd, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 12.83 – 13.04, br. s, 1H) ppm.

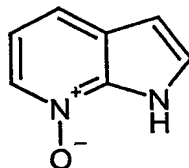
In analoger Weise werden hergestellt:

Bsp.-Nr.	Struktur	MS (ESI pos.)	HPLC / LC-MS
XIII		$m/z = 260 (M+H)^+$	HPLC: Methode 7: $R_t = 3.45 \text{ min.}$
XIV		$m/z = 243 (M+H)^+$	LC-MS: Methode 8): $R_t = 2.87 \text{ min.}$

5

Beispiel XV

1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid



10

539.7 g (2.35 mol) 3-Chlorperbenzoesäure werden in 6.11 l Dichlormethan gelöst und abgeschiedenes Wasser wird abgetrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und auf 0°C gekühlt. Dann gibt man eine Lösung aus 163 g (1.38 mol) 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin in 1.00 l Dichlormethan zu und lässt die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen. Nach 2 Stunden gibt man soviel Methanol zu, dass sich der gebildete Niederschlag wieder auflöst. Die Mischung wird über Kieselgel filtriert (Eluens: Dichlormethan/Methanol 95:5) und die Produktfraktionen nach Einengen am Hochvakuum getrocknet.

15

Ausbeute: 145 g (75 %)

HPLC (Methode 7): $R_t = 2.02 \text{ min}$

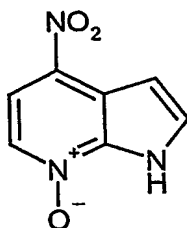
20

MS (ESI pos.): $m/z = 135 (M+H)^+$, $152 (M+NH_4)^+$, $269 (2M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ = 6.58 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 12.42 – 12.64 (br. s, 1H) ppm.

Beispiel XVI

5 4-Nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid



10 Eine Durchführung größerer Ansätze als der im folgenden beschriebene ist aufgrund der Ergebnisse der Differentialthermoanalyse nicht empfehlenswert.

15 Eine Lösung von 20.0 g (149 mmol) 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid (aus Beispiel XV) in 160 ml Trifluoressigsäure wird auf Raumtemperatur gekühlt. Anschließend tropft man langsam 69.3 ml 65%ige Salpetersäure zu und lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man gießt auf Eis und stellt mit 45%iger Natriumhydroxid-Lösung einen pH-Wert von 8-9 ein. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Es werden die Rohprodukte aus 4 Ansätzen der beschriebenen Größe und einem analog durchgeführten 13 g-Ansatz vereinigt und gemeinsam gereinigt. Die Rohprodukte werden in Wasser aufgeschlämmt und mit 2N

20 Natriumhydroxidlösung auf pH 8-9 eingestellt. Nach 10 min Rühren wird der Niederschlag abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 29.7 g (24 %)

HPLC (Methode 7): R_t = 3.02 min

MS (ESI pos.): m/z = 180 ($M+H$) $^+$, 197 ($M+NH_4$) $^+$, 359 ($2M+H$) $^+$

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ = 7.03 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 13.22 – 13.41 (br. s, 1H) ppm.

Beispiel XVII

4-Amino-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin



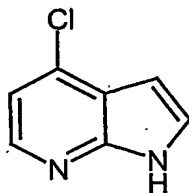
5

Zu einer Lösung aus 3.00 g (16.8 mmol) 4-Nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid (aus Beispiel XVI) in 225 ml Essigsäure wird 9.35 g (167 mmol) Eisenpulver zugegeben und 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Rohmischungen zweier solcher Ansätze werden vereinigt und gemeinsam weiter aufgearbeitet. Der Feststoff wird abgetrennt und mit 50 ml Essigsäure und 100 ml Tetrahydrofuran gewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit 50 ml Wasser verdünnt und die Lösung mit 45%iger Natriumhydroxid-Lösung alkalisch gestellt. Anschließend wird mit Dichlormethan versetzt und die Mischung über Kieselgur abgesaugt. Das Filtrat wird 6x mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet. Zur weiteren Reinigung wird mit Tetrahydrofuran verrieben und der Feststoff abgesaugt. Das Filtrat wird eingengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, getrocknet und eingengt.

20

Ausbeute: 3.5 g (78 %)

MS (ESI pos.): $m/z = 134 (M+H)^+$, $267 (2M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 6.05$ (s, 2H), 6.09 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 10.90 – 11.28 (br. s, 1H) ppm.

Beispiel XVIII**4-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin**

5

10

15

20

25

750 mg (5.63 mmol) 4-Amino-1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin (aus Beispiel XVII) werden in einer Mischung aus 67.5 ml Eisessig und 0.67 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Die Mischung wird auf 12°C gekühlt. Dazu tropft man langsam 3.67 ml (3.20 g, 117 mmol) Isopentylnitrit und lässt 3 Stunden bei 12°C rühren. Nun gibt man diese Lösung zu einer 50°C warmen Suspension aus 6.07 g (61,4 mmol) Kupfer(I)chlorid in 34 ml konzentrierter Salzsäure und erhitzt anschließend 30 min auf 80-90°C. Man lässt auf RT abkühlen und über Nacht rühren. Zur Aufarbeitung engt man die Reaktionslösung ein, stellt mit 1N wässriger Natriumhydroxid-Lösung alkalisch, saugt über Kieselgur die ausgefallenen Kupfersalze ab und extrahiert 3x mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

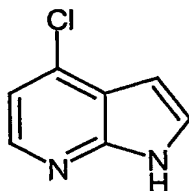
Ausbeute: 548 mg (64 %)

LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.21$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 153$ (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 6.44 - 6.55$ (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 8.10 – 8.27 (m, 1H), 12.05 (br. s, 1H) ppm.

Die zuvor beschriebene Verbindung (Beispiel XVIII) kann alternativ auch nach folgendem Verfahren hergestellt werden:

Beispiel XVIII (Alternative Herstellungsmethode)**4-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin**

5

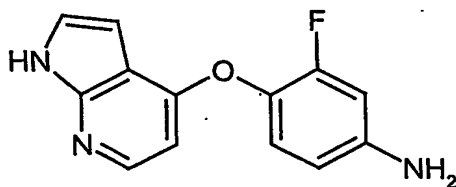
100 mg (0.76 mmol) 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid (aus Beispiel XV) werden in 3 ml Phosphoroxychlorid so lange zum Rückfluss erhitzt, bis sich eine klare Lösung bildet. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung vorsichtig mit Eis hydrolysiert. Man macht mit Ammoniak alkalisch und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält ein gelbes Öl, welches mittels präparativer HPLC gereinigt wird.

Ausbeute: 210 mg (73 %)

15 LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.9$ min.MS (ESI pos.): $m/z = 153$ (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 6.51$ (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 8.17 (d, 1H), 12.05 (s, 1H) ppm.

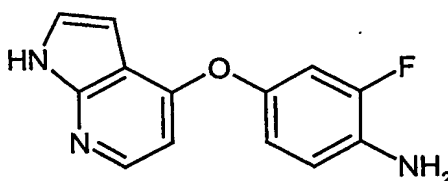
20

Beispiel XIX**3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin**

543 mg (3.56 mmol) 4-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (aus Beispiel XVIII, 905 mg (7.12 mmol) 3-Fluor-4-hydroxyanilin und 399 mg (7.12 mmol) gepulvertes Kaliumhydroxid werden 8 Stunden auf 260°C erhitzt. Man gibt nochmals 905 mg (7.12 mmol) 3-Fluor-4-hydroxyanilin und 200 mg (3.56 mmol) gepulvertes Kaliumhydroxid zu und lässt weitere 8 h bei 260°C reagieren. Zur Aufarbeitung kühlt man auf Raumtemperatur ab, verdünnt mit Wasser und extrahiert 3x mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt. Die Produkt laut LC-MS 39% Produkt enthaltenden Fraktionen werden ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Beispiel XX

2-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin



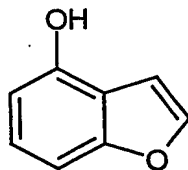
100 mg (660 µmol) 4-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (aus Beispiel XVIII), 166 mg (1.31 mmol) 2-Fluor-4-hydroxyanilin und 73.5 mg (1.31 mmol) gepulvertes Kaliumhydroxid werden 8 Stunden auf 260°C erhitzt. Zur Aufarbeitung kühlt man auf Raumtemperatur ab, verdünnt mit Wasser und extrahiert 3x mit Ethylacetat. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird über präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 11 mg (6.7 %)

LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.37$ min.

Beispiel XXI

1-Benzofuran-4-ol



5

10

3.76 g (27.6 mmol) 6,7-Dihydro-1-benzofuran-4(5H)-on (hergestellt nach Tetrahydron Lett., 1994, 35, 6231) werden mit 10% Palladium auf Aktivkohle in 34 ml Decalin und 6 ml Dodecen über Nacht bei 200°C im Metallbad erhitzt. Es wird auf 80°C abgekühlt, mit Ethanol versetzt und über Celite abfiltriert. Das Celite wird zweimal mit EtOH gewaschen und das Filtrat eingengt. Der noch Decalin- und Dodecen-haltige Rückstand wird mit Petrolether versetzt und im Eisbad abgekühlt. Es setzt sich ein öliges Niederschlag ab. Das Lösungsmittel wird abdekantiert und das Öl über eine präparative HPLC gereinigt.

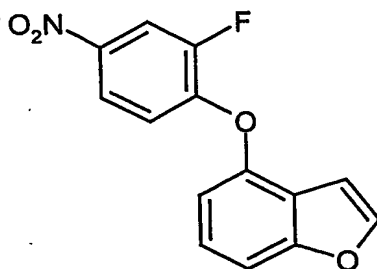
15

Ausbeute: 180 mg (5 %)

LC-MS (Methode 5): $R_t = 3.1$ min.

Beispiel XXII

4-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-1-benzofuran



20

2.40 g (5.37 mmol) 1-Benzofuran-4-ol (aus Beispiel XXI), werden mit 0.90 g (5.64 mmol) 3,4-Difluornitrobenzol und 1.48 g (10.7 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert und fünf Stunden bei 50°C

gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über Kieselgelsäule aufgereinigt (Fließmittel: Cyclohexan:Ethyl Acetat (10:1)).

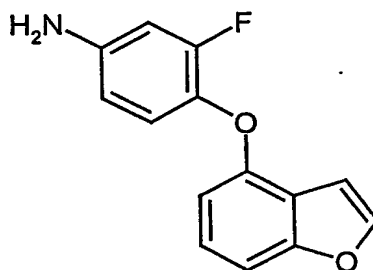
5 Ausbeute: 254 mg (38 %)

LC-MS (Methode 6): $R_t = 4.14$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 291$ ($M+NH_4$)⁺

Beispiel XXIII

10 4-(1-Benzofuran-4-yloxy)-3-fluorphenylamin



15 150 mg (0.55 mmol) 4-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-1-benzofuran (aus Beispiel XXII) werden in 5 ml Ethanol/Tetrahydrofuran (1:1) unter Argon vorgelegt, es wird Platin(IV)oxid zugegeben und 2 Stunden bei Normaldruck hydriert. Die Suspension wird über Celite abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und einrotiert.

Ausbeute: 33 mg (25 %)

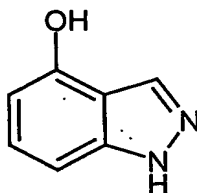
LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.7$ min.

20 MS (ESI pos.): $m/z = 261$ ($M+NH_4$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): $\delta = 6.49$ (t, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.95 (d, 1H) ppm.

Beispiel XXIV

1H-Indazol-4-ol



5

500 mg (375 mmol) 1H-Indazol-4-ylamin (hergestellt gemäß J. Chem. Soc.; 1955; 2412, 2419) werden in 10%iger Schwefelsäure bei 180°C im Autoklaven bei Eigen-
druck über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt,
mit 1N Natriumhydroxid-Lösung neutralisiert und von den Salzen abfiltriert. Das
Filtrat wird zur Trockne eingengt.

10

Ausbeute: 480 mg (95%)

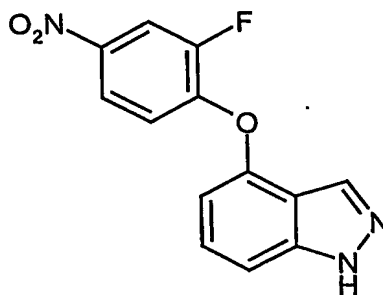
LC-MS (Methode 6): $R_t = 1.22$ min.MS (ESI pos.): $m/z = 135$ (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 6.38$ (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 8.0 (s,
1H), 9,8 (s, 1H), 12.8 (s, 1H) ppm.

15

Beispiel XXV

4-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-1H-indazol,



20

100 mg (0.75 mmol) 1H-Indazol-4-ol (aus Beispiel XXIV), werden mit 94 mg
(0.64 mmol) 3,4-Difluornitrobenzol und 103 mg (0.75 mmol) Kaliumcarbonat in

2 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert und 5 Stunden bei 50°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und 2x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird
5 mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 78 mg (38 %)

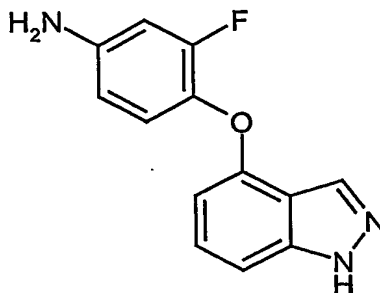
LC-MS (Methode 6): $R_t = 3.5$ min

MS (ESI pos.): $m/z = 274+H$

1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 6.79$ (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.36 (dd, 1H), 13.39 (s, 1H) ppm.
10

Beispiel XXVI

3-Fluor-4-(1H-indazol-4-yloxy)anilin



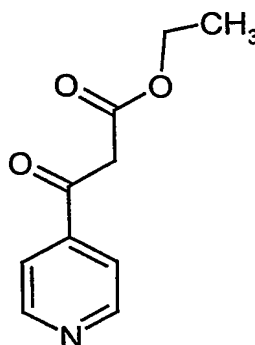
60 mg (0.22 mmol) 4-(2-Fluor-4-nitrophenoxy)-1H-indazol (aus Beispiel XXV) werden in 5 ml Ethanol : Tetrahydrofuran (1:1) unter Argon vorlegt, 9,97 mg (0,04 mmol) Platin(IV)oxid werden zugeben und 2 Stunden bei Normaldruck hydriert. Die Suspension wird über Celite abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und im
20 Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 50 mg (94 %).

LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.9$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 244$ (M+H)

1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 5.36$ (s, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 7.0 (t, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 13.13 (s, 1H) ppm.
25

Beispiel XXVII**3-Oxo-3-(4-pyridinyl)propansäureethylester**

25 g (203 mmol) Iso-Nicotinsäure, 35.12 g (243.7 mmol) 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4,6-dion und 49.6 g (406 mmol) 4-Dimethylaminopyridin werden in 300 ml Dichlormethan vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Es wird eine 1N Lösung von 46.1 g (223.4 mmol) 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid in Dichlormethan zugetropft. Es wird 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Dichlormethan nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 1200 ml Ethanol gelöst und mit einer Lösung aus 96.6 g (507.7 mmol) p-Toluolsulfonsäure-monohydrat in 300 ml Ethanol versetzt und eine Stunde unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Ethanol im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in 1000 ml Ethylacetat und 900 ml Wasser aufgenommen und in der Hitze gelöst. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 600 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgel-Fritte mit Dichlormethan-Methanol 10:1 filtriert. Da die wässrige Phase noch Produkt enthält, wird diese mit Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgel-Fritte mit Dichlormethan-Methanol 10:1 filtriert. Insgesamt erhält man 25.9 g (42 % d. Th.) Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.17 (t, 3H), 4.12 (q, 2H), 4.25 (s, 2H), 7.82 (dd, 2H), 8.83 (dd, 2H) ppm.

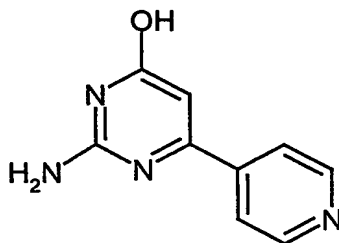
LC-MS (Methode 3): R_t = 2.40 min

MS (ESIpos): m/z = 194 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

5

Beispiel XXVIII

2-Amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinol



10

25 g (81.52 mmol) der Verbindung (aus Beispiel XXVII) und 13.22 g (73.37 mmol) Guanidiniumcarbonat werden in 250 ml Ethanol gelöst, mit 2,5 ml (29,76 mmol) konzentrierter Salzsäure versetzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt, mit Ethanol nachgewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Der Feststoff wird mit 250 ml 1N Natriumhydroxidlösung versetzt und 2 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit konzentrierter Essigsäure sauer gestellt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen. Nach dem Trocknen im Hochvakuum erhält man 12.52 g (82 % d. Th.) Produkt.

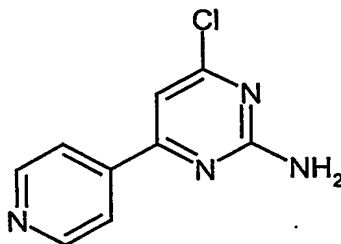
15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 6.23 (s, 1H), 6.89 (br.s, 2H), 7.86 (dd, 2H), 8.64 (dd, 2H) ppm.

20

LC-MS (Methode 4): R_t = 0.30 min

MS (ESIpos): m/z = 189 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Beispiel XXIX**4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin**

5

10.4 g (55.26 mmol) der Verbindung (aus Beispiel XXVIII) werden in 28.33 ml (303.95 mmol) Phosphorylchlorid gelöst. Es werden 0.88 g (7.18 mmol) N,N-Dimethylanilin langsam zugetropft und eine Stunde bei 100°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Phosphorylchlorid wird im Vakuum abrotiert. Der Rückstand wird mit Wasser-Dichlormethan 9:1 versetzt und für 5 Minuten aufgeköcht. Dann wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, das Produkt abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

10

15

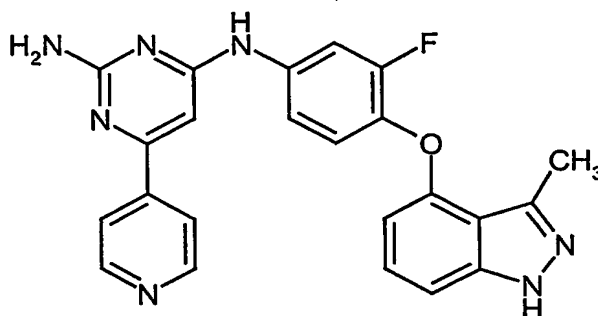
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.31 (br.s, 2H), 7.38 (s, 1H), 8.00 (dd, 2H), 8.74 (dd, 2H) ppm.

LC-MS (Methode 4): R_t = 1.08 min

MS (ESIpos): m/z = 207 ($M+H$) $^+$

Herstellungsbeispiele:**Beispiel 1**

5 N-[2-Amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-N-{3-fluor-4-[(3-methyl-1H-indazol-4-yl)oxy]phenyl}amin



10 60 mg (0.23 mmol) 3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-indazol-4-yl)oxy]phenylamin (aus Beispiel III) werden mit 48 mg (0.23 mmol) 4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin (aus Beispiel XXIX) in 4 ml Wasser suspendiert und mit 0.02 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt, wobei sich ein brauner Niederschlag bildet. Dieser wird abfiltriert, mehrfach mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 65 mg (65.2 %) des Produktes als braunen Feststoff.

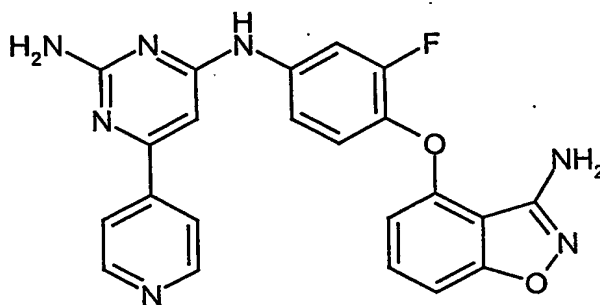
15 LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.9$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 428$ ($M+H$)⁺

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 2.56$ (s, 3H), 6.27 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.86 (d, 2H), 10.88 (s, 1H), 12.75 (s, 1H) ppm.

Beispiel 2

N-{4-[(3-Amino-1,2-benzisoxazol-4-yl)oxy]-3-fluorophenyl}-N-[2-amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]amin



5

10

70 mg (0.27 mmol) 4-(4-Amino-2-fluorophenoxy)-1,2-benzisoxazol-3-amin (aus Beispiel VII) werden mit 55.8 mg (0.27 mmol) 4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin (aus Beispiel XXIX) in 4 ml Wasser suspendiert und mit 0.02 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt, wobei sich ein heller Niederschlag bildet. Dieser wird abfiltriert, mehrfach mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 60 mg (51.7 %)

LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.7$ min.

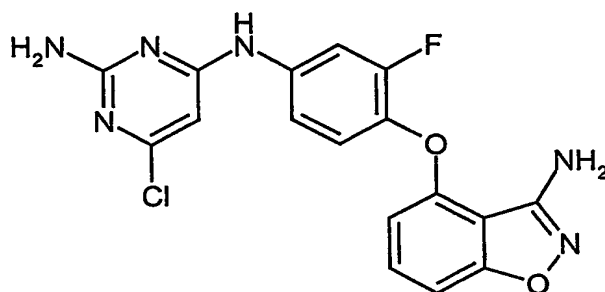
15

MS (ESI pos.): $m/z = 429$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): $\delta = 5.28$ (m, 4 H), 6.33 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.93 (d, 2H), 11.43 (s, 1H) ppm.

Beispiel 3

N-{4-[(3-Amino-1,2-benzisoxazol-4-yl)oxy]-3-fluorphenyl}-N-(2-amino-6-chlor-4-pyrimidiny)amin



5

10

100 mg (0.39 mmol) 4-(4-Amino-2-fluorphenoxy)-1,2-benzisoxazol-3-amin (aus Beispiel VII) werden mit 63.3 mg (0.39 mmol) 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin in 3 ml Wasser suspendiert und mit 0.04 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet. Dieser wird abfiltriert, mehrfach mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 100 mg (67 %)

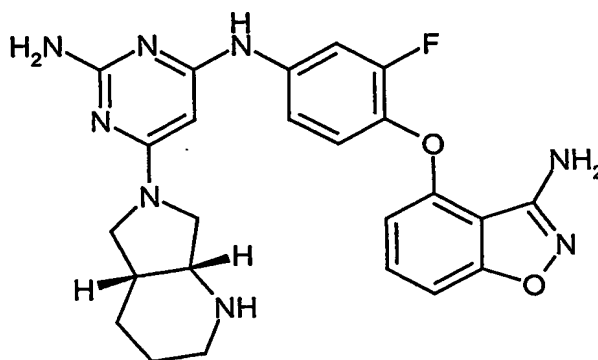
LC-MS (Methode 8): $R_t = 3.38$ min.

15

MS (ESI pos.): $m/z = 387$ ($M+H$)⁺

Beispiel 4

4-[(4aR,7aR)-Octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-6-({4-[(3-amino-1,2-benzisoxazol-4-yl)oxy]-3-fluorphenyl} amino)-2-pyrimidinylamin



5

10

88 mg (0.23 mmol) N-{4-[(3-Amino-1,2-benzisoxazol-4-yl)oxy]-3-fluorphenyl}-N-(2-amino-6-chlor-4-pyrimidinyl)amin (aus Beispiel 3) und 114.8 mg (0.91 mmol) [(4aR,7aR)-Octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin werden mit 294.1 mg (2.28 mmol) Diisopropylethylamin in 4 ml 2-Ethylhexanol gelöst und 3 h bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen wird die Reaktionsmischung filtriert und mit Wasser versetzt. Man extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

15

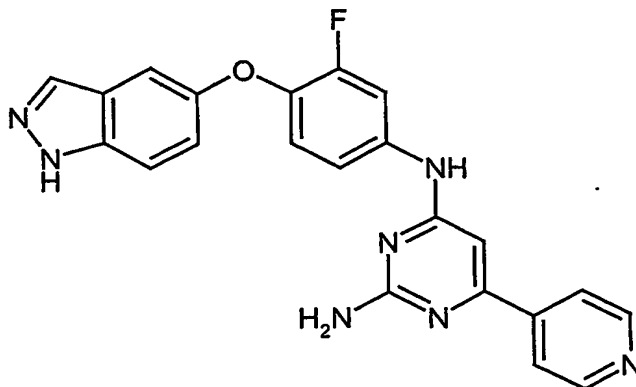
Ausbeute: 15 mg (13.8 %)

LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.2$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 477$ (M+H)⁺

Beispiel 5

N-[2-Amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-N-[3-fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)-phenyl]amin



5

10

15

20

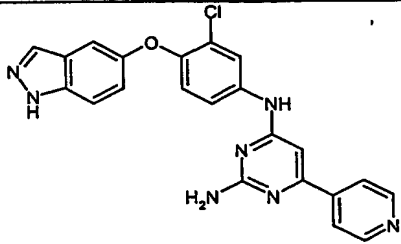
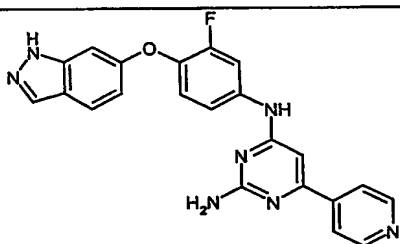
600 mg (2.47 mmol) 5-(4-Amino-2-fluorophenoxy)-1H-indazol (aus Beispiel XII) werden in 100 ml Wasser suspendiert. Dazu gibt man 510 mg (2.47 mmol) 4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin (aus Beispiel XXIX) und 0.25 ml konzentrierte wässrige Chlorwasserstoffsäure und lässt über Nacht bei 100°C rühren. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gestellt und 3x mit Ethylacetat extrahiert. Der dabei anfallende Niederschlag enthält Rohprodukt und wird abgesaugt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wird mit dem Niederschlag vereint und mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 631 mg (62 %)

MS (ESI pos.): $m/z = 414$ ($M+H$)⁺

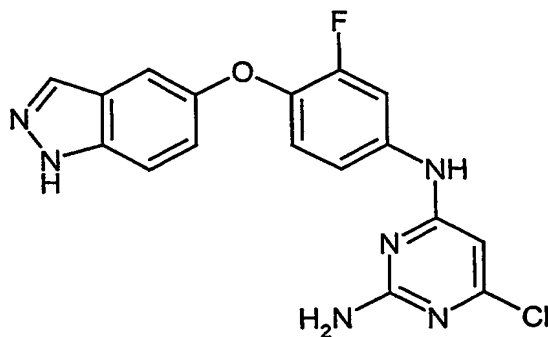
¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 6.56 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 7.06 – 7.19 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.84 (dd, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.72 (dd, 2H), 9.60 (s, 1H), 13.03 – 13.12 (br. s, 1H) ppm.

Analog zu Beispiel 5 werden hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	MS, HPLC, LC-MS	NMR
6		MS (ESI pos.): $m/z = 430 (M+H)^+$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 6.58$ (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 7.11–7.19 (m, 2H), 7.52–7.68 (m, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.71 (d, 2H), 9.52 (s, 1H), 13.03–13.13 (br. s, 1H) ppm.
7		MS (ESI pos.): $m/z = 413$ $(M+H)^+$, LC-MS (Methode Methode 8): $R_t = 2.72$ min.	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 6.58$ (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.72 (d, 2H), 9.62 (s, 1H), 12.77 (s, 1H) ppm.

Beispiel 8

N-[2-Amino-6-chlor-4-pyrimidinyl]-N-[3-fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)phenyl]amin,



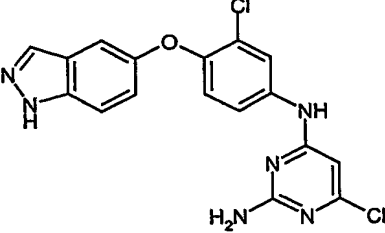
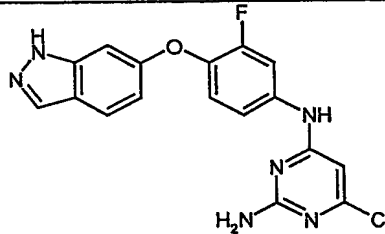
- 5 1.65 g (6.78 mmol) 5-(4-Amino-2-fluorophenoxy)-1H-indazol (aus Beispiel XII) werden in 90 ml Wasser suspendiert. Dazu gibt man 1.11 g (6.78 mmol) 4,6-Dichlor-2-pyrimidinamin und 0.68 ml konzentrierte wässrige Chlorwasserstofflösung und lässt über Nacht bei 100°C rühren. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gestellt und 3x mit Ethyl-
10 acetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

Ausbeute: 2.88 g (quantitativ)

LC-MS (Methode 8): $R_t = 3.21$ min.

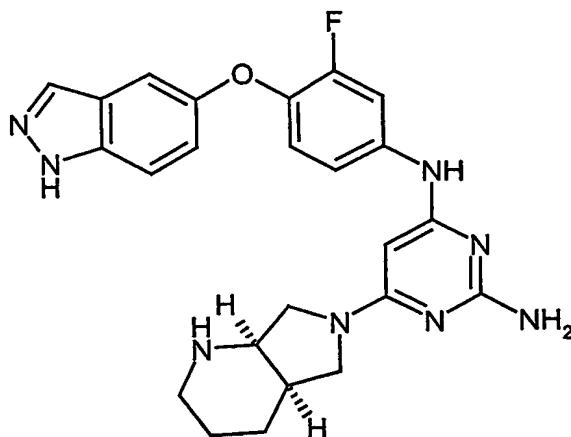
MS (ESI pos.): $m/z = 371$ ($M+H$)⁺

Analog zu Beispiel 8 werden hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	MS, HPLC, LC-MS	NMR
9		MS (ESI pos.): $m/z = 387$ $(M+H)^+$ HPLC (Methode 7): $R_t = 3.93$ min.	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 5.98$ (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.08–7.18 (m, 2H), 7.49–7.57 (m, 2H), 7.94–8.02 (m, 2H), 9.42 (s, 1H), 13.05 (s, 1H) ppm.
10		MS (ESI pos.): $m/z = 371$ $(M+H)^+$ LC-MS (Methode 9): $R_t = 4.02$ min.	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 6.58$ (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.72 (d, 2H), 9.62 (s, 1H), 12.77 (s, 1H) ppm.

Beispiel 11

6-[(4aR,7aR)-Octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-N4-[3-fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)phenyl]-2,4-pyrimidindiamin



5

127 mg (340 μ mol) N-[2-Amino-6-chlor-4-pyrimidinyl]-N-[3-fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 8) werden in 10 ml 2-Ethylhexanol suspendiert. Anschließend wird mit 173 mg (1.37 mmol) [(4aR,7aR)-Octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin und 0.60 ml (3.43 mmol) Diisopropylethylamin versetzt und über Nacht bei 150°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mittels MPLC mit Dichlormethan/-Methanol/konzentrierte wässrige Ammoniaklösung 20:1:0 \rightarrow 10:1 :0 \rightarrow 5:1:0 \rightarrow 3:1:0,1 chromatographiert.

Ausbeute: 147 mg (93 %)

LC-MS (Methode 5): R_t = 3.12 min.

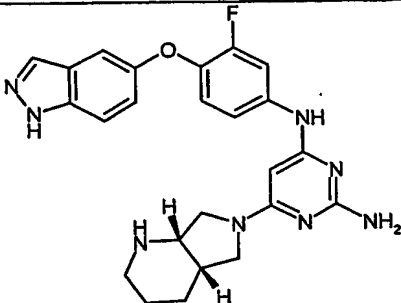
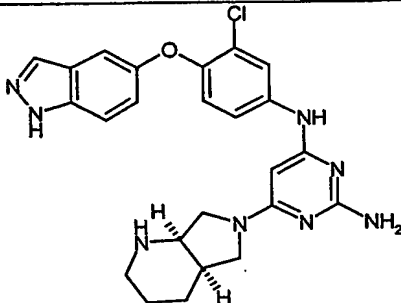
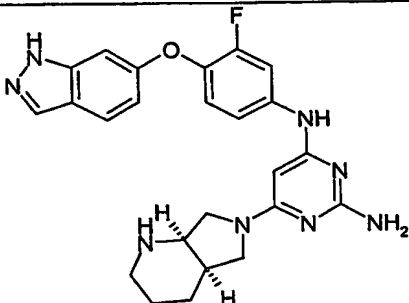
15

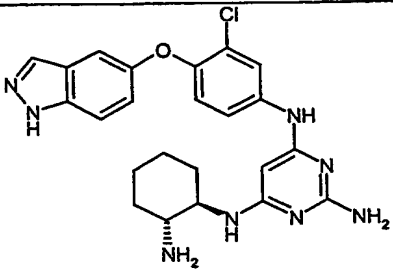
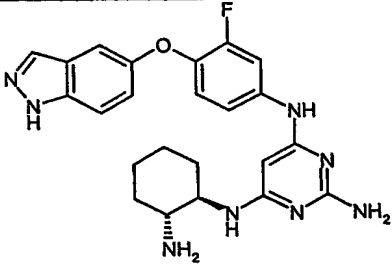
MS (ESI pos.): m/z = 461 ($M+H$)⁺

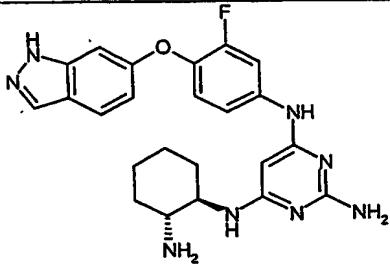
¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 1.17–1.30 (m, 1H), 1.60–1.85 (m, 4H), 2.54–2.70 (m, 1H), 2.80–2.97 (m, 1H), 3.05–3.63 (mehrere m, teilweise von H₂O-Peak überlagert, insgesamt 4 H), 3.65–3.80 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.92–7.26 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.94 (s, 1H), 13.05 (s, 1H) ppm.

20

Analog zu Beispiel 11 werden hergestellt:

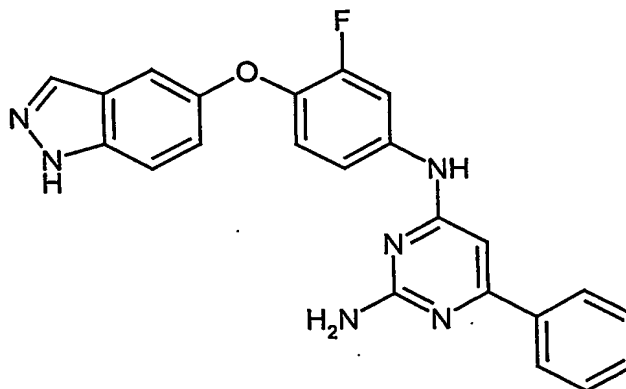
Bsp.- Nr.	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, DC	NMR
12		MS (ESI pos.): $m/z = 461$ $(M+H)^+$ LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.12 \text{ min.}$	
13		MS (ESI pos.): $m/z = 477$ $(M+H)^+$ LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.23 \text{ min.}$ DC (Kieselgel): $R_f = 0.09$ (Dichlormethan/ Methanol 10:1)	
14		MS (ESI pos.): $m/z = 461$ $(M+H)^+$ LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.40 \text{ min.}$	

Bsp.- Nr.	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, DC	NMR
15		MS (ESI pos.): $m/z = 465$ $(M+H)^+$ MS (ESI neg.): $m/z = 463$ ($M-H$) ⁻ LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.09$ min.	¹ H-NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 1.12$ – 1.34 (m, 6H), 1.63– 1.74 (m, 2H), 1.85– 2.01 (m, 2H), 2.69– 2.78 (m, 1H), 3.50– 3.63 (br. s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 6.20–6.43 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 7.05– 7.13 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.92–7.99 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 13.01–13.12 (br. s, 1H).
16		MS (ESI pos.): $m/z = 449$ $(M+H)^+$ HPLC (Methode 7): $R_t = 3.78$ min. DC (Kieselgel): $R_f = 0.22$ (Dichlormethan/ Methanol 3:1)	

Bsp.- Nr.	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, DC	NMR
17		MS (ESI pos.): $m/z = 449$ $(M+H)^+$ HPLC (Methode 7): $R_t = 3.82$ min.	

Beispiel 18

N-(2-amino-6-phenyl-4-pyrimidinyl)-N-[3-fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)phenyl]amin



5

10

50 mg (130 μ mol) N-[2-Amino-6-chlor-4-pyrimidinyl]-N-[3-fluor-4-(1H-indazol-5-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 8) werden in 3 ml Toluol / Ethanol (2:1) suspendiert und mit 4.68 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) versetzt. Nach Zugabe von 19.7 mg (160 μ mol) Phenylboronsäure und 0.50 ml 2M wässriger Natriumcarbonat-Lösung wurde über Nacht bei 100°C gerührt. Die Mischung wird am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt und mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 10 mg (17 %)

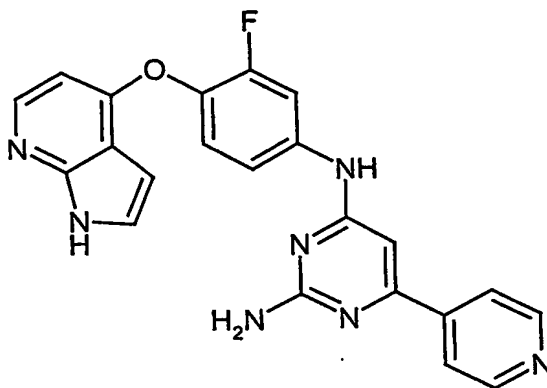
15

LC-MS (Methode 9): $R_t = 3.55$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 413$ $(M+H)^+$

Beispiel 19

N-[2-amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-N-[3-fluoro-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin



5

10

55.6 mg (230 μ mol) 3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin (aus Beispiel XIX) werden in 5 ml Wasser suspendiert. Dazu gibt man 47.2 mg (230 μ mol) 4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin (aus Beispiel XXIX) und 0.01 ml konzentrierte Salzsäure und lässt über Nacht bei 100°C rühren. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gestellt, 3x mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird über präparative HPLC gereinigt

15

Ausbeute: 6.5 mg (6.0 %)

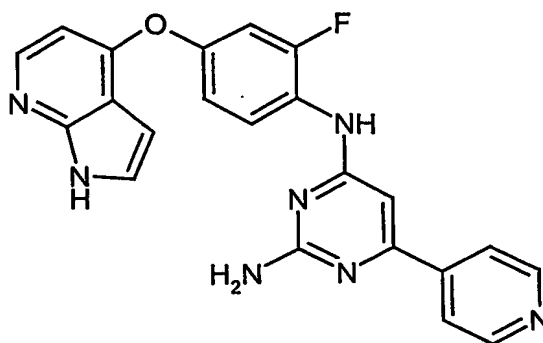
LC-MS (Methode 6): $R_f = 2.52$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 207$ ($M+H$)²⁺

MS (ESI neg.): $m/z = 412$ ($M-H$)⁻

Beispiel 20

N-[2-amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-N-[2-fluoro-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin



11 mg (50 μ mol) 2-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin (aus Beispiel XX) werden in 5 ml Wasser suspendiert. Dazu gibt man 9.3 mg (50 μ mol) 4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin (aus Beispiel XXIX) und 0.01 ml konzentrierte Salzsäure und lässt über Nacht bei 100°C rühren. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gestellt, 3x mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Ausbeute: 20 mg (98 %)

LC-MS (Methode 6): $R_t = 2.47$ min.

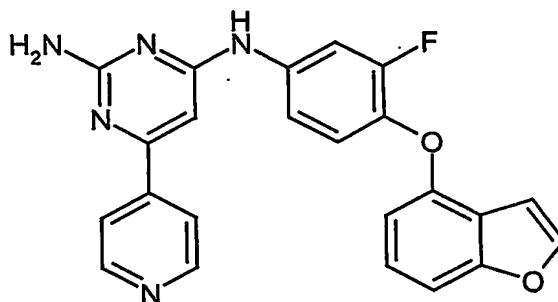
MS (ESI pos.): $m/z = 414$ ($M+H$)⁺, 207 ($M+H$)²⁺

MS (ESI neg.): $m/z = 412$ ($M-H$)⁻

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 6.25$ (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.80–7.89 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.62 – 8.77 (m, 2H), 9.06 (s, 1H), 11.88 – 12.08 (br. s, 1H) ppm.

Beispiel 21

N-[2-Amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-N-[4-(1-benzofuran-4-yloxy)-3-fluorophenyl]amin



5

32 mg (0.13 mmol) 4-(1-Benzofuran-4-yloxy)-3-fluorophenylamin (aus Beispiel XXIII) werden mit 28.5 mg (0.14 mmol) 4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin (aus Beispiel XXIX) in 1.5 ml Wasser suspendiert und mit 19 µl konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt, wobei sich ein brauner Niederschlag bildete. Die Suspension wird mit 1N Natriumhydroxid-Lösung auf pH 10 gestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat verworfen. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC gereinigt.

Ausbeute: 43 mg (79 %)

LC-MS (Methode 2): $R_t = 3.2$ min.

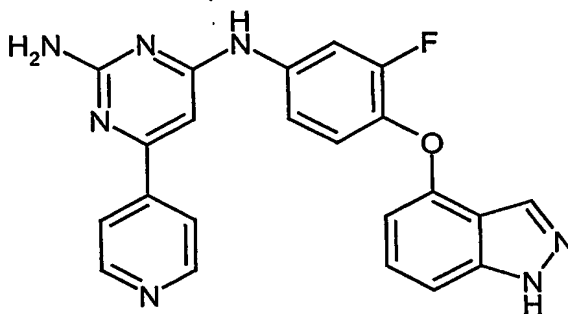
15

MS (ESI pos.): $m/z = 414$ (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 6.67$ (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.86 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.84 (d, 2H), 10.46 (s, 1H) ppm.

Beispiel 22

N-[2-Amino-6-(4-pyridinyl)-4-pyrimidinyl]-N-[3-fluor-4-(1H-indazol-4-yloxy)phenyl]amin



5

10

45 mg (0.19 mmol) 3-Fluor-4-(1H-indazol-4-yloxy)anilin (aus Beispiel XXVI) werden mit 40.1 mg (0.19 mmol) 4-Chlor-6-(4-pyridinyl)-2-pyrimidinamin (aus Beispiel XXIX) in 2 ml Wasser suspendiert und mit 27 µl konzentrierter Salzsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt, wobei sich ein brauner Niederschlag bildet. Die Suspension wird mit 1N Natriumhydroxid-Lösung auf pH 10 eingestellt. Der Niederschlag wird von der wässrigen Phase abfiltriert und das Filtrat verworfen. Das Rohprodukt wird mittels HPLC gereinigt.

Ausbeute: 20 mg (26 %)

15

LC-MS (Methode 2): $R_t = 2.9$ min.

MS (ESI pos.): $m/z = 414$ (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 6.34$ (dd, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.60 (s 1H), 7.28 (m, 4H), 7.85 (d, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.70(d, 2H), 9.67 (s, 1H), 13.2 (s, 1H) ppm.

20

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

In einem in vitro-Assay mit rekombinanter Rho-Kinase-II wird die Hemmung des Enzyms untersucht. Die gefäßrelaxierende Wirkung wird an Phenylephrin-induzierten Kontraktionen isolierter Ringe der Kaninchen-Arteria-Saphena bestimmt. Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen kann durch Untersuchung der blutdrucksenkenden Wirkung an narkotisierten Ratten gezeigt werden.

10 Hemmung der rekombinanten Rho-Kinase II (ROK α)

Die Aktivität der Rho-Kinase wird durch den Einbau von ^{33}P -Phosphat in ein Substratpeptid bestimmt. Dazu wird kommerziell erhältliche Rho-Kinase II (Upstate Biotechnology) in Gegenwart des S6 Phosphate-Acceptor-Peptides mit den Testsubstanzen oder einer Lösungsmittelkontrolle 10 min bei 37°C vorinkubiert. Anschließend wird die Kinase-Reaktion durch Zugabe von ^{33}P -markiertem ATP gestartet. Nach 20 min bei 37°C wird die Reaktion durch Zugabe von H_3PO_4 gestoppt. Aliquots werden auf Filter pipettiert, die Filter gewaschen und anschließend mit Scintillator beschichtet. Die Radioaktivität der am Filter gebundenen ^{33}P -markierten Peptide wird in einem Micro-Beta-Counter gemessen.

20 Der IC_{50} -Wert entspricht der Konzentration einer Testsubstanz bei welcher der Rho-Kinase katalysierte Einbau von ^{33}P in das Peptid im Vergleich zu einer Lösungsmittelkontrolle um 50 % gehemmt ist. Die experimentellen Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Beispiel-Nr.	IC_{50} (nM)
1	680
5	20
6	30
7	100
11	6
12	55

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ (nM)
13	9
15	20
16	50
18	43
19	2

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

- 5 3 mm breite Ringe der isolierten Kaninchen-Arteria-Saphena werden einzeln in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung gebracht. Der Gefäßtonus wird isometrisch erfasst und registriert. Kontraktionen werden durch Zugabe von 3×10^{-8} g/ml Phenylephrin induziert und nach 4 min wieder ausgewaschen. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz mit jedem weiteren Durchgang in steigender Dosierung vorinkubiert und die darauffolgende Kontraktion mit der Höhe der letzten Kontrollkontraktion verglichen. Es wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren (IC₅₀). Die experimentellen Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.
- 10

Beispiel-Nr.	IC ₅₀ (nM)
1	6800
5	1020
6	4330
7	6700
11	350
12	2700
13	2000
16	6900
19	350

Blutdruckmessung an narkotisierten Ratten

- 5 Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 – 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach der Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden als Lösungen entweder oral mittels Schlundsonde oder über die Femoralvene intravenös verabreicht.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

5

Tablette:

Zusammensetzung:

10

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

15

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

20

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

25

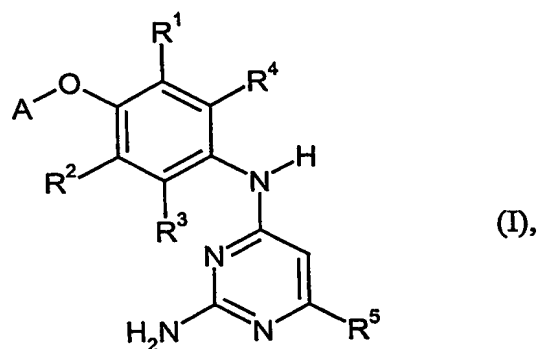
Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

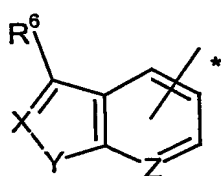
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel

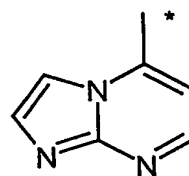


worin

A einen Rest



oder



bedeutet

worin

X für N oder C-H steht,

Y für N-R⁷, O oder S steht,

worin

R⁷ für Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht,

wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Fluor, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino oder Morpholinyl substituiert sein können,

5

Z für N oder C-H steht,

R⁶ für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkylamino oder W-R⁷ steht,

10

worin

W für NH, O oder eine Bindung steht,

15

R⁷ die oben angegebene Bedeutung hat

und

* für die Anknüpfstelle an den phenolischen Sauerstoff steht,

20

R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder Cyano bedeuten,

R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

25

R⁵ einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl,

30

(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl,

wobei Alkyl, Alkoxy und Cycloalkyl ihrerseits durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl oder NR⁸R⁹ substituiert sein können,

5

worin

R⁸ und R⁹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl stehen oder

10

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann,

15

(C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryloxy,

20

wobei Aryl, Aryloxy, Heteroaryl und Heteroaryloxy ihrerseits durch Halogen, Nitro, Carboxyl, Amino, Trifluor-methyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino, (C₁-C₆)-Alkanoyl, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamino oder (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino substituiert sein können,

25

und NR¹⁰R¹¹,

worin

30

R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl stehen,

5

wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder NR^8R^9 substituiert sein können

10

worin R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben

und

15

Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Fluor, Chlor, Amino, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl (C₁-C₆)-Alkylamino oder (C₁-C₆)-Alkanoylamino substituiert sein können,

oder

20

R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der durch Fluor, Carboxyl, 1,1-Dioxyethylen, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit einem oder zwei Heteroatomen N und/oder O, das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkoxy, durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl oder $NR^{12}R^{13}$ substituiert ist,

25

30

worin

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander Wasserstoff,
(C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_3-C_8)-
Cycloalkyl oder (C_1-C_4)-Alkanoyl bedeuten

5

oder

R^{12} und R^{13} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das
sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen
Heterocyclus bilden, der ein weiteres Hetero-
atom O oder N im Ring enthalten kann und der
durch (C_1-C_6)-Alkyl, (C_1-C_6)-Alkanoyl oder
(C_1-C_6)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

10

oder

15

R^{10} und R^{11} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie
gebunden sind, einen 7- bis 12-gliedrigen bicyclischen
Heterocyclus bilden, der anneliert oder spirocyclisch ist
und ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N
und/oder O im Ring aufweisen kann und der durch Fluor,
(C_1-C_4)-Alkyl, (C_1-C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4)-
Alkanoyl oder Benzyl substituiert sein kann,

20

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

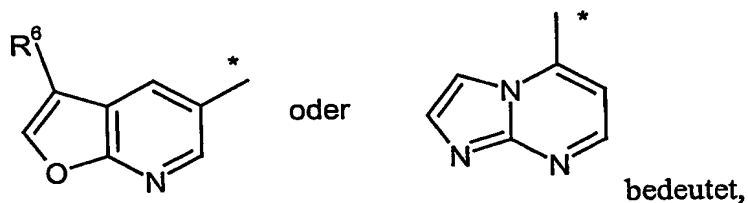
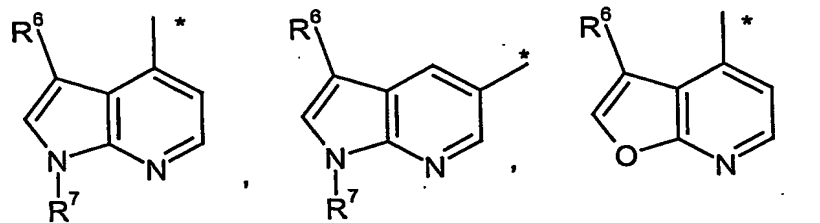
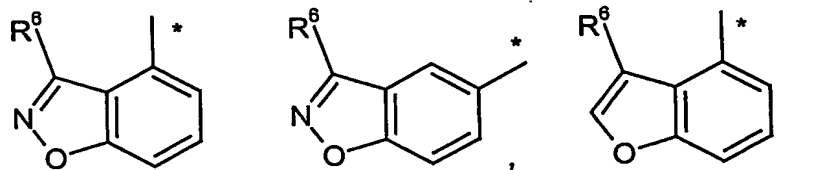
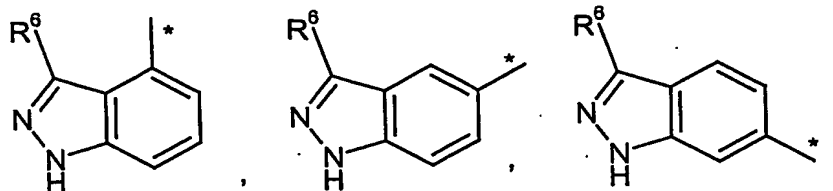
25

2. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

30

A einen Rest



worin

10

R^6 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy, Fluor, Chlor oder $NH-R^7$ steht,

15

R^7 für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, das durch Fluor, Hydroxy, Methoxy, (C_1-C_4) -Alkylamino oder Morpholinyl substituiert sein kann, steht

und

* für die Anknüpfstelle an den phenolischen Sauerstoff steht,

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

5 R^3 und R^4 Wasserstoff bedeuten,

R^5 einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

Hydroxy, Chlor, Trifluormethyl,

10

(C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl,

wobei Alkyl, Alkoxy und Cycloalkyl ihrerseits durch NR^8R^9 substituiert sein können,

15

worin

R^8 und R^9 unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1 - C_4)-Alkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl stehen oder

20

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholin-, Piperazin- oder N-Methylpiperazinring bilden,

25

(C_6 - C_{10})-Aryl, (C_6 - C_{10})-Aryloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, 5-bis 10-gliedriges Heteroaryloxy,

30

wobei Aryl, Aryloxy, Heteroaryl und Heteroaryloxy ihrerseits durch Fluor, Chlor, Nitro, Carboxyl, Amino, Trifluormethyl, (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy, (C_1 - C_4)-Alkyl-amino, (C_1 - C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_1 - C_4)-Alkanoyl-

amino oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino substituiert
sein können,

und NR¹⁰R¹¹,

5

worin

R¹⁰ und R¹¹ unabhängig von einander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-
Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis
10-gliedriges Heteroaryl stehen,

10

wobei Alkyl und Cycloalkyl ihrerseits durch Hydroxy,
(C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-
gliedriges Heteroaryl oder NR⁸R⁹ substituiert
sein können

15

worin R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung
haben

20

und

Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Fluor, Chlor,
Amino, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl (C₁-C₆)-
Alkylamino oder (C₁-C₆)-Alkanoylamino
substituiert sein können,

25

oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie
gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus
bilden, der durch Fluor, Carboxyl, 1,1-Dioxyethylen, 5-
oder 6-gliedriges Heterocyclyl mit einem oder zwei

30

Heteroatomen N und/oder O, das seinerseits durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann, (C₁-C₄)-Alkoxy, durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl oder NR¹²R¹³ substituiert ist,

worin

R¹² und R¹³ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkanoyl bedeuten

oder

R¹² und R¹³ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom O oder N im Ring enthalten kann und der durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl oder (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann,

oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 7- bis 12-gliedrigen bicyclischen Heterocyclus bilden, der anneliert oder spirocyclisch ist und ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N und/oder O im Ring aufweisen kann und der durch Fluor, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl oder Benzyl substituiert sein kann,

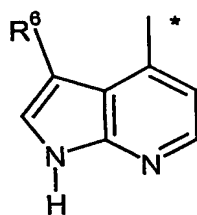
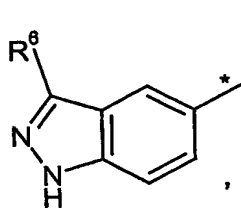
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

3. Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1

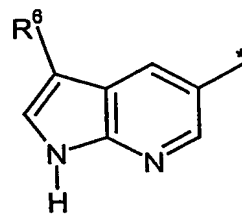
worin

5

A einen Rest



oder



10

bedeutet,

worin

R^6 für Wasserstoff oder Amino steht

15

und

* für die Anknüpfstelle an den phenolischen Sauerstoff steht,

20

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

R^3 und R^4 Wasserstoff bedeuten,

R^5 einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

25

(C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_4)-Alkoxyl,

wobei Alkyl und Alkoxy ihrerseits durch Amino oder Morpholinyl substituiert sein können,

Phenyl, Phenoxy, Pyridyl, Pyridyloxy,

5

wobei Phenyl, Phenoxy, Pyridyl und Pyridyloxy ihrerseits durch Fluor, Chlor, Amino, Methyl oder NH-CO-CH₃ substituiert sein können,

10

und NR¹⁰R¹¹,

worin

15

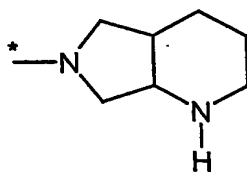
R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander für Wasserstoff, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl, 2-Aminocyclohexyl, Pyridyl oder Aminopyridyl stehen

20

oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperazin-, N-Methylpiperazin- oder N-Isopropylpiperazinring oder einen Rest

25



bilden,

wobei * für die Anknüpfstelle an den Pyrimidinring steht,

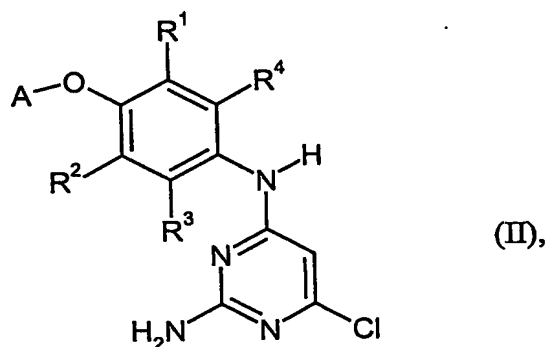
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

5

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

[A] Verbindungen der Formel (II)

10

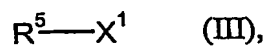


worin

A, R¹, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

15

mit Verbindungen der Formel (III)

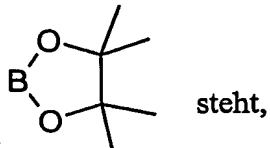


20

worin

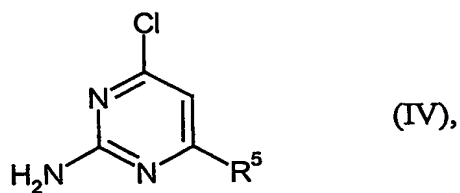
R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist und

X^1 für Wasserstoff, $B(OH)_2$ oder einen Boronsäureester wie



oder

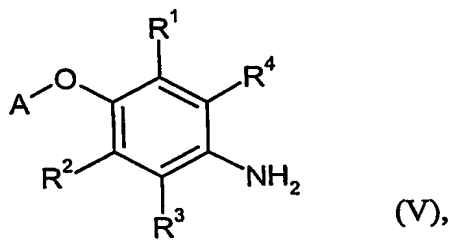
[B] Verbindungen der Formel (IV)



worin

R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

mit Verbindungen der Formel (V)



worin

A, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

umsetzt.

5. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen.
- 5 6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.
7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.
- 10 8. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen.
- 15 9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von erektiler Dysfunktion.

Heteroaryloxy-substituierte Phenylaminopyrimidine

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft heteroaryloxy-substituierte Phenylaminopyrimidine und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herzkreislauf Erkrankungen.